

## 学童期の閉塞性睡眠時無呼吸症候群の罹患実態と日中の眠気に対する寄与に関する調査研究

著者	塚田 恵鯉子
発行年	2019
学位授与大学	筑波大学 (University of Tsukuba)
学位授与年度	2018
報告番号	12102甲第9174号
URL	<a href="http://doi.org/10.15068/00156461">http://doi.org/10.15068/00156461</a>

筑 波 大 学

博 士 （ 医 学 ） 学 位 論 文

学童期の閉塞性睡眠時無呼吸症候群の罹患実態と  
日中の眠気に対する寄与に関する調査研究

2 0 1 8

筑波大学大学院博士課程人間総合科学研究科

塚田恵鯉子

# 目次

## 1 はじめに

1.1	睡眠	4
1.2	睡眠障害	5
1.3	成人の閉塞性睡眠時無呼吸症候群	5
1.4	小児の睡眠問題と眠気	9
1.5	小児の閉塞性睡眠時無呼吸症候群と眠気	10

## 2 目的

## 3 対象と方法

3.1	対象	13
3.2	調査方法	13
3.3	調査項目	14
3.4	閉塞性睡眠時無呼吸症候群の定義	16
3.5	眠気の定義	17
3.6	統計学的解析	17

## 4 結果

4.1	解析対象者	20
4.2	閉塞性睡眠時無呼吸症候群	20
4.3	日中の眠気	21
4.4	総睡眠時間	22
4.5	眠気のリスク要因	22

## 5 考察

5.1	意義	25
5.2	研究結果の解釈	26
5.3	研究の限界	34
5.4	今後の研究方向	35

6 結論	36
図目次	
図 1 配布と回収	37
図 2 平均総睡眠時間	38
表目次	
表 1 ICSD-3 による成人の閉塞性睡眠時無呼吸の診断基準	39
表 2 ICSD-3 による小児の閉塞性睡眠時無呼吸の診断基準	40
表 3 ICSD-3 による小児の閉塞性睡眠時無呼吸の診断基準(補足)	41
表 4 睡眠習慣調査票 (小学生用)	42
表 5 対象者の属性	45
表 6 学童の OSAS に関連した症状と日中の眠気の有症率	46
表 7 学童の日中の眠気と関連した要因 (ロジスティック回帰分析)	47
表 8 学童の日中の眠気と関連した要因 (p-OSAS・総睡眠時間の項目を含む) (ロジスティック回帰分析)	48
表 9 学童の日中の眠気と関連した OSAS 関連症状 (ロジスティック回帰分析)	49
表 10 学童の日中の眠気といびき (ロジスティック回帰分析)	50
表 11 学童の日中の眠気と息つまりと荒い息 (ロジスティック回帰分析)	51
表 12 学童の日中の眠気と息止まり (ロジスティック回帰分析)	52
引用文献	53
補足	59
謝辞	60

出典	.....	61
参考論文	.....	62

# 1 はじめに

## 1.1 睡眠

人間は、日常生活の 1/3 は眠っているとされる。しかし、睡眠とは何のためにあるのか、どうして起こるのか、睡眠は生体にとって必要なのか等は、長年論じられてきている疑問であるが、明確な答はまだ得られていない。睡眠が生命保持および維持に必要であることを Aserinsky が動物実験により初めて科学的に証明したのは、まだ 30 年ほど前のことである。睡眠中は日中の活動とは異なる現象が起こり、その変化は、脳神経系だけでなく、呼吸器系、循環器系、内分泌系、消化器系などすべての器官に及んでいる。近年の睡眠研究においては、生理学、分子生物学、疫学などさまざまな研究手法が用いられているが、これらの医学研究の進歩に伴って、睡眠がヒトの健康に多大な影響を及ぼすことが明らかにされつつある。そのような背景もあり、良質な睡眠、睡眠の質の改善、睡眠による心身への影響など、睡眠自体への人々の関心は年々高まってきている。

## 1.2 睡眠障害

睡眠に関わる問題が種々の精神疾患や身体疾患の発症リスクになることは、数多くの先行研究において示されており、睡眠障害が生活習慣病の危険因子や促進因子になることが示唆されている。

睡眠障害の症状は、不眠、過眠、睡眠スケジュールのずれ、睡眠中に起こる異常な精神身体的現象など多様である。睡眠障害は、睡眠障害国際分類第3版（ICSD-3 : The International Classification of Sleep Disorders , Third Edition）の分類によれば、不眠症、睡眠関連呼吸障害群、中枢性過眠症群、概日リズム睡眠・覚醒障害群、睡眠時随伴群、睡眠関連運動障害群、その他の睡眠障害に分類されている[1]。

## 1.3 成人の閉塞性睡眠時無呼吸症候群

2003年2月に居眠り運転により岡山駅をオーバーランした山陽新幹線の運転士が閉塞性睡眠時無呼吸症候群 (obstructive sleep



apnea syndrome : OSAS)であったことがマスコミに大きく取り上げられ、OSAS の存在が広く知られるようになった。OSAS は、生活習慣病の発症要因となり、集中力・記憶力・学習能力や感情のコントロール、作業能率などを障害し、事故などの原因となる。さらに、高血圧、不整脈、動脈硬化などを高頻度に合併することが明らかとなっている。

OSAS は、睡眠時無呼吸症候群(Sleep apnea syndrome : SAS)や睡眠呼吸障害(Sleep-Disordered Breathing : SDB)とほぼ同義として用いられることが多いが、疫学研究においては眠気の症状の有無を考慮しない場合を SDB とし、眠気を伴った場合に OSAS あるいは、SAS と定義されている。ICSD-3 では、睡眠関連呼吸障害群に、OSAS が含まれており、その中に閉塞性睡眠時無呼吸(obstructive sleep apnea : OSA) (成人) と OSA (小児) が含まれている。

OSAS は、完全な上気道閉塞（無呼吸）や部分的な上気道閉塞（定呼吸）が睡眠中に繰り返し生じることによって特徴づけられる。定義上、無呼吸と低呼吸は、最低 10 秒以上持続するものとされている

が、多くの場合、持続時間は 10-30 秒におよび、1 分以上持続することもある。呼吸イベントは、どの睡眠段階でも生じるが、段階 1、2 のノンレム睡眠とレム睡眠時に生じることが多い。睡眠時に症状が現れるという特性上、発症していても自覚しない人が多く、日本における潜在患者数は約 200 万人以上とされている。

2014 年に ICSD-3 が公表され、OSA の診断基準が改訂された[1]。成人の OSA での大きな変更点としては、簡易モニターによる無呼吸低呼吸指数 (Apnea hypopnea index : AHI) でもポリソムノグラフィー (Polysomnography : PSG) と同等の基準で診断できること、AHI が 5 回/以上かつ無症状であっても、高血圧、気分障害、認知機能障害、冠動脈疾患、脳血管障害、うっ血性心不全、心房細動、2 型糖尿病といった 8 つの合併症のうち、いずれかが存在すれば OSA と診断されることの 2 点である。成人の診断基準を表 1[1]に示した。また、小児の診断基準においては、成人とは異なり、簡易モニターについては言及されていない (表 2、3)。

成人における OSAS の症状は、過眠に代表される日中の眠気と、い

びきや無呼吸などの睡眠中に生じるものに大別される。日中の症状としては、過眠、起床時の頭痛、性欲低下・勃起不全、性格変化・抑うつ状態が挙げられる。無呼吸による睡眠の分断化と深睡眠の欠如は、結果として高度の睡眠不足となり、日中過眠、記憶力・集中力低下、疲労感、起床時の爽快感の欠如などを引き起こす。起床時の頭痛は、睡眠中の炭酸ガス血症による脳血流増加が頭蓋内圧を亢進させることが原因とされている。性欲低下や勃起不全は、慢性低酸素血症による末梢神経障害、深睡眠欠如によるテストステロン低下、日中疲労感による性的欲求減退などが原因として考えられている。性格変化・抑うつ状態については、OSAS の 18%に抑うつが合併し、逆にうつ病患者の 18%が OSAS を合併しているとの報告もある[2]。

睡眠時の症状としては、いびき、無呼吸、不眠・中途覚醒、夜間頻尿、異常体動が挙げられる。特に、いびき、無呼吸は OSAS の最も主要な症状である。

OSAS の合併症には、高血圧、冠動脈疾患、不整脈、脳卒中などがある。

OSAS の治療には、減量、経鼻持続陽圧呼吸 (nasal continuous positive airway pressure : nCPAP)、口腔内装置 (oral appliance : OA)、手術的加療として鼻閉改善手術、口蓋扁桃摘出術および軟口蓋形成術などがある。

OSAS は、メタボリックシンドロームと深く関係し、眠気のみならず、生命予後に大きく関与する睡眠障害である。

#### 1.4 小児の睡眠問題と眠気

睡眠問題は、成人に限ったものではない。発達期では睡眠問題の出現頻度が高く、小児の約 4 分の 1 が何らかの睡眠の問題を抱えているとされる[3]。特に小児期では日中の眠気が非常に多く、眠気の強度や頻度の定義によって出現頻度は異なるが、学童期の 30～40% が頻繁に日中の眠気を自覚していることが明らかになっている[4, 5]。これは成人での眠気の頻度である 5-15% を大きく超える高頻度である[6-8]。

小児期にみられる眠気の原因として最も頻度が高いのは睡眠不足

である。世界各国における小児の睡眠時間に関する経年調査によれば、欧米、アジア、オセアニアのいずれにおいても短縮傾向が続いている[9-15]。また、就学児童の睡眠時間は学年が上がるにつれて短縮する[16]。これは主として、起床時間は学年を通じて大きく変化しないにも関わらず、入床時刻が徐々に遅れるためであり、結果的に、睡眠不足による眠気や授業中の居眠りの増加など、就学児童の社会機能や QOL の低下をもたらす要因となることが指摘されている[16]。

## 1.5 小児の閉塞性睡眠時無呼吸症候群と眠気

小児期にみられる眠気の背景には、OSAS、レストレスレッグス症候群、周期性四肢運動障害、夢中遊行症などの多様な睡眠障害が存在する可能性がある[17, 18]。中でも、OSAS は罹患率が高いことから臨床的に重要である[19]。

小児期における OSAS を主とする睡眠関連呼吸障害の有病率は、PSG

やパルスオキシメトリーなどの客観的指標を用いた確定診断調査では1-5.8%[20-22]、保護者を対象とした質問紙を用いた調査では4%-11%と報告されている[23, 24]。

成人と同様に、小児においても OSAS は様々な身体的および精神的問題を引き起こす。小児の OSAS は、成長不全や発達の遅れ[25]、心血管系の合併[26]、代謝異常や炎症[27, 28]などの身体発達上のリスクに加えて、眠気、注意や集中の欠如、多動、学習・記憶障害、学業成績の低下、うつ病など神経行動的リスク[29-31]と強く関連することが明らかにされている。

OSAS は成人では非常に強い眠気をもたらすが、小児では日中の眠気にどの程度寄与しているか論議がある[32]。OSAS を有する小児患者が日中の眠気を呈する頻度に関する調査結果は10%以下から50%程度まで大きな開きがあり [33-35]、OSAS が小児期の眠気の主要な原因であるか、未だ一定の見解が得られていない。

## 2. 目的

本研究の目的は、小中学生とその保護者を対象にメンタルヘルスと睡眠状態に関する大規模疫学調査を行い、学童における日中の眠気と OSAS の出現頻度を明らかにするとともに、OSAS が日中の眠気の発現に睡眠時間とは独立にどの程度寄与するか明らかにすることである。

## 3 対象と方法

### 3.1 対象

調査対象者は、日本全国の 10 県（北海道・秋田・埼玉・長野・富山・石川・福井・滋賀・徳島・佐賀）に所在し調査への協力が得られた 148 小学校と 71 中学校の通常学級に在籍する生徒 87,578 名であった。

### 3.2 調査方法

2009 年 12 月から 2010 年 2 月の間に、学校を通じて生徒の保護者に調査票を配布した。調査に同意した保護者が、回答後に郵送で調査票を提出した。提出された調査票のうち、2010 年 4 月までに到着した調査票を有効とした。回収方法は保護者が記入後、各自ポストに投函、データ入力会社で回収とした。回収率は 29%(回収/配布=25799/87548)であった。有効回答について、データ解析を行った。

(図 1)

この研究は、国立精神・神経医療研究センター倫理委員会の承認



を受けており、疫学研究の倫理指針に基づく手続きを遵守した。個人情報を除いた情報のみを分析に用いており、個人のプライバシーは保護されている。

### 3.3 調査項目

子どもの睡眠問題に関する質問票を用いて、睡眠習慣と睡眠問題の評価を行った（表 4）。各質問項目については、調査対象者である生徒の保護者が回答した。

睡眠習慣は、A Brief Screening Questionnaire for Infant Sleep Problems[36]を参考に構成された 9 項目で評価した。回答の対象期間は、最近 1 ヶ月とした。質問項目は、就床時刻 (bedtime : BT)、就床時刻の不規則性(就床時刻が一番早い日と遅い日で 90 分以上の違い、bedtime irregularity)、入眠潜時（夜間に就床してから入眠までの時、sleep onset latency : SOL）夜間睡眠中の覚醒回数と中途覚醒時間(wake after sleep onset : WASO)、起床時刻 (wake time : WT) の 6 項目とした。また、これらから以下の 3 変数を算出した。

入眠時刻 (sleep onset time :  $SOT = BT + SOL$ )、

総就床時間 (time in bed : interval from BT to WT)、

総睡眠時間 (total sleep Time :  $TST = TIB - [SOL + WASO]$ )。

睡眠問題は、Children's Sleep Habits Questionnaire (CSHQ) を参考に構成された 23 項目で評価した。回答の対象期間は、最近 1 ヶ月とした。質問項目には、就床時の行動(4 項目)、睡眠中の行動(12 項目)、覚醒時の問題(5 項目)と日中の眠気(2 項目)を含んでいたが、本研究では、OSAS と日中の眠気に関連する項目として以下の 4 項目を対象として解析を行った。

- ・「大きいびきをかいていますか？」

(Does your child snore loudly?)

- ・「眠っている間に子供の息が止まっているようにみえますか？」

(Does your child seem to stop breathing when sleeping)

- ・「眠っている間に子供の息が詰まりかけたり、息が荒くなっていますか？」

(Does your child snort and/or gasp when sleeping?)

・「とても眠そうにしていますか？」

(Does your child seem very sleepy in the daytime)

それぞれの項目については、以下の 3 段階のリッカート尺度を利用して返答された。

1- ‘まれに(rarely)’ : 0-1 日/週

2- ‘ときどき(sometimes)’ : 2-4 日/週

3- ‘ほとんどいつも(frequently)’ : 5-7 日 1 /週

### 3.4 閉塞性睡眠時無呼吸症候群の定義

OSAS に関連する 3 つの症状に関する質問項目 (“大きいびき” loud snoring、“息つまりと荒い息” snorts and gasps、“息止まり” stop breathing) に対して、いずれかひとつでも、3- ‘ほとんどいつも’ (5-7 日 1 /週)、または 2- ‘ときどき’ (2-4 日/週) と回答した児童を “OSAS の疑いあり (possible OSAS、以下、p-OSAS と略す)” と定義

した。

さらに、p-OSAS を関連症状の頻度で重症度分類した。p-OSAS に関連する 3 つの症状のいずれかひとつにでも、3- ‘ほとんどいつも’ (5-7 日 1 /週) と回答した場合は “重症 p-OSAS (severe P-OSAS)” と定義し、それ以外の p-OSAS は “軽症 p-OSAS (mild p-OSAS)” と定義した。

### 3.5 日中の眠気の定義

「とても眠そうにしていますか？」の質問に、2- ‘ときどき’ (2-4 日 /週) と回答した場合は “軽度の日中の眠気 (mild daytime sleepiness) あり” と定義し、3- ‘ほとんどいつも’ (5-7 日 1 /週) と回答した場合は “重度の日中の眠気 (severe daytime sleepiness) あり” と定義した。

### 3.6 統計学的解析

日中の眠気の有無を従属変数、p-OSAS、総睡眠時間、性別、学年を独立変数とした多変量ロジスティック回帰分析を行った。性別および学年は、男児、1年生(1st grade)をそれぞれ参照カテゴリとした。p-OSASは、重症度により、なし、軽症、重症の3つのカテゴリに分類し、なしを参照カテゴリとした。総睡眠時間については、6時間未満、6時間以上7時間未満、7時間以上8時間未満、8時間以上9時間未満、9時間以上10時間未満、10時間以上の6つのカテゴリに分割し、対象児全体の平均総睡眠時間 ( $8.4 \pm 2.2$  時間) にあたる8-9時間帯を参照カテゴリとした。

さらに、p-OSASをある、なしの2つのカテゴリに分類し、総睡眠時間を8時間未満、8-9時間、9時間以上の3つのカテゴリに分割した。それらの組み合わせにより、p-OSAS・総睡眠時間の項目を作成し6つのカテゴリに分類した。つまり、“p-OSAS なし、かつ総睡眠時間 8-9 時間”、“p-OSAS なし、かつ総睡眠時間 8 時間未満”、“p-OSAS なし、かつ総睡眠時間 9 時間以上”、“p-OSAS あり、かつ総睡眠時間 8-9 時間”、“p-OSAS あり、かつ総睡眠時間 8 時間未満”、

“p-OSAS あり、かつ総睡眠時間 9 時間以上”である。日中の眠気の存在を従属変数、性別、学年、p-OSAS・総睡眠時間を独立変数とした多変量ロジスティック回帰分析を行った。性別および学年は、男児、1 年生(1st grade)をそれぞれ参照カテゴリとした。p-OSAS・総睡眠時間は、“p-OSAS なし、かつ総睡眠時間 8-9 時間”を参照カテゴリとした。

次に、日中の眠気の存在を従属変数とし、p-OSAS に関連する 3 つの症状、“大きないびき”、“息つまりと荒い息”、“息止まり”、総睡眠時間、性別、学年を独立変数とした多変量ロジスティック回帰分析を行った。

オッズ比と 95%信頼区間、有意確率を算出した。IBM SPSS statistics version 21 を使用し、有意水準は 5%とした。

## 4 結果

### 4.1 解析対象者

25,779 名の児童の保護者から回答が得られた。このうち、性別、学年、年齢が欠損または正常範囲を逸脱している 568 データを解析から除外した。残りの 25,211 データを対象に解析を行った。

また、対象者の属性は、小学生は 18,767 人、中学生は 6,444 人であり、男児 12,838 人、女児 12,373 人であった。(表 5)。

### 4.2 閉塞性睡眠時無呼吸症候群

“大きないびき”、“息つまりと荒い息”、“息止まり”の OSAS に関連する 3 症状、および p-OSAS の学年毎の有症率を表 6 に示した。OSAS に関連する 3 つの症状の中では“大きないびき”の頻度が最も高く、全学年平均で週に 2 回～4 回みられる生徒が 7.2%、週 5 回以上みられる生徒が 1.5%であった。次に頻度が高かったのは、“息止まり”であり、全学年平均で週に 2 回～4 回みられる生徒が 1.1%、週 5 回

以上みられる生徒が 0.2%であった。“息つまりと荒い息”については、全学年平均で週に 2 回～4 回みられる生徒が 0.9%、週 5 回以上みられる生徒が 0.2%であった。

また、p-OSAS の罹患率は、軽症と重症を合わせると全学年平均で 9.5%であり、重症のみでは 1.6%であった。OSAS に関連する 3 症状の有症率、p-OSAS の罹患率ともに、小学校低学年で最も高く、学年があがるにつれて低下した。また p-OSAS の罹患率には性差があり、軽症および重症 p-OSAS とともに全学年を通じて男児で高かった。

#### 4.3 日中の眠気

“日中の眠気”の有症率を頻度別に表 6 に示した。“軽度の日中の眠気”が全児童の 6.1%、“重度の日中の眠気”が 0.9%、全体では 7.0%に見られた。日中の眠気の有症率は学年があがるにつれて増加し、特に中学生で顕著な増加が見られた。男児全体では 6.3%、女児全体では 7.7%であり、全学年を通して、男児に比較して女児で高かった。



#### 4.4 総睡眠時間

総睡眠時間を図 2 に示した。総睡眠時間は小中学生全体では  $8.4 \pm 2.2$  時間であり、学年が上がるにつれて睡眠時間は短縮し、特に中学生で顕著な短縮が見られた。

#### 4.5 日中の眠気のリスク要因

“日中の眠気”に関連する要因を表 7 に示した。多変量ロジスティック回帰分析の結果、“軽度および重度の日中の眠気”に共通して、中学生であること、睡眠時間が 8 時間未満であること、そして p-OSAS であること、が独立した関連因子であることが示された。特に、“軽度の日中の眠気”に比較して、“重度の日中の眠気”では中学生であること、重症 p-OSAS の存在、6 時間未満の睡眠が強く関連していた。一方、“軽度の日中の眠気”では女性であることも関連していた。

さらに、p-OSAS・総睡眠時間の項目を含んだ“日中の眠気”に関連する要因を表 8 に示した。多変量ロジスティック回帰分析の結果、“軽度および重度の日中の眠気”に共通して、“p-OSAS なし、かつ総睡眠

時間 8 時間未満”、“p-OSAS あり、かつ総睡眠時間 8 時間未満”、  
“p-OSAS あり、かつ総睡眠時間 8-9 時間”、“p-OSAS あり、かつ総  
睡眠時間 9 時間以上”であることが独立した関連因子であることが  
示された。特に、“軽度の日中の眠気”に比較して、“重度の日中の  
眠気”では、“総睡眠時間によらず p-OSAS あり”、“p-OSAS なし、か  
つ総睡眠時間 8 時間未満”が強く関連していた。一方、“軽度の日中  
の眠気”では女性であること、中学生であることも関連していた。

“日中の眠気”に関連する OSAS 症状を表 9 に示した。“軽度および  
重度の日中の眠気”に共通して、“大きないびき”と“息止まり”が  
有意に関連しており、特に“重度の日中の眠気”に関連がより強か  
った。一方、“息つまりと荒い息”は“日中の眠気”と関連が見られ  
なかった。

“大きないびき”、“息つまりと荒い息”、“息止まり”をそれぞ  
れ単独に独立要因として多変量ロジスティック回帰分析を行った。

“軽度および重度の日中の眠気”に共通して、“日中の眠気”と“大  
きないびき”に関連がみられた (OR=2.21,  $p<0.001$  for mild,

OR=3.15,  $p<0.001$  for severe) (表 10)。同様に、“軽度および重度の日中の眠気”に共通して、“日中の眠気”と“息つまりと荒い息”でも関連がみられた (OR=2.69,  $p<0.001$  for mild, OR=7.39,  $p<0.001$  for severe) (表 11)。さらに、“軽度および重度の日中の眠気”に共通して、“日中の眠気”と“息止まり”との間に関連がみられた (OR=2.66,  $p<0.001$  for mild, OR=7.53,  $p<0.001$  for severe) (表 12)。

## 5 考察

### 5.1 意義

小児では睡眠問題が高頻度でみられ[37, 38]、欧米での疫学調査では、小児の約 4 分の 1 が、睡眠不足、覚醒困難、日中の過眠、不眠、睡眠時呼吸障害など何らかの睡眠習慣の問題や睡眠障害を抱えているとされる[39]。

小児における睡眠障害は、うつ病などの精神疾患や発達障害の早期兆候として、または発症リスクとして、さらに成人後の気分障害や不安障害の発症リスクとして重要性が認識されるようになってきているものの[40, 41]、日本の小児期における睡眠問題の実態は明らかにされておらず、医療、教育、支援の現場における理解はきわめて不十分である。

本研究は、日本の 6 歳～15 歳の就学児童を対象に行った本邦初の大規模調査であり、本邦における小児の眠気の実態を初めて明らかにした。特に、小児期の OSAS の存在が睡眠時間の短さとは独立に日

中の眠気に有意に関連することが明らかにしたことは、日中に眠気がみられる小児に対しては、それを睡眠不足によるものと決めつけず、OSAS の可能性を疑って精査することが重要であることを示唆しており、その臨床的な意義は大きい。さらに、小児の OSAS においては、日中の眠気より、注意散漫、攻撃的行動、不安定な感情の変動、学業上の問題として症状が出現しやすいため、日中の眠気がはっきりしなくても、“大きないびき”や“息止まり”の症状があった場合には、OSAS を疑う必要があることを示した点も重要である。本研究によるこれらの結果は、小児における OSAS が神経認知機能発達や身体発育を含めた成長に与える影響の解明にも寄与すると考えられる。

## 5.2 研究結果の解釈

本研究では、日本の 6 歳～15 歳の就学児童を対象に、小児期の眠気と睡眠時間、OSAS の存在との関連について大規模な調査を実施した。その結果、睡眠時間の短さとは独立して、“大きないびき”、“息つまりと荒い息”、“息止まり”の存在で定義された小児期の p-OSAS

の存在が日中の眠気に有意に関連することが明らかになった。特に重度の p-OSAS が“重度の日中の眠気”と強く関連していた。

両親への質問票を用いた過去の疫学研究では、OSAS を定義づける質問項目や頻度は様々であり、ゴールドスタンダードとして認められたものはない。これまでの質問票を用いた研究では、睡眠に関連した呼吸問題について少なくとも 1 項目を過去 6 ヶ月に週 3 日以上認められた場合、いびきが毎晩認められた場合、いびきが週に 3 日以上認められた場合などを OSAS の精査基準とする報告がある [23, 22]。また、大きないびき、息つまりや荒い息、それにともなう覚醒、息止まりなどが週に 1 回以上認められた場合に、SDB と定義した疫学調査もある [42]。また、Pediatric Sleep Questionnaire [43] の SDB 項目の 1/3 を満たした場合に、SDB と定義した調査もあり、その場合の罹患率は 11.1%と報告されている [24]。これら過去の調査で用いられた定義と罹患率を参考とし、本研究の p-OSAS の定義を作成した。さらに、過去の調査では定義や罹患率に幅があるため、臨床的な意義を含めて、頻度により p-OSAS の重症度分類を定義した。

保護者を対象とした質問紙を用いた過去の調査では、小児の OSAS を主とする睡眠関連呼吸障害の有病率は 4%-11%と報告されている [22-24]。同様の手法で調査を行った本研究の結果でも、6-15 歳の小中学生全体の p-OSAS の有病率は 9.5%であり、これまでの報告にほぼ合致していた。

成人の OSAS では、肥満が主な原因と言われているが、小児の OSAS ではリンパ組織過形成やアデノイド口蓋扁桃肥大が主な原因と言われている。特に、小児の OSAS の頻度が高い 2-8 歳では、リンパ組織過形成とアデノイド口蓋扁桃肥大の頻度がピークとなると言われている。しかし、近年は小児の OSAS がアデノイドや口蓋扁桃肥大などの上気道の解剖学的な問題を主としたタイプと肥満や炎症を主としたタイプの 2 タイプあるのではないかとの指摘もある [44]。

過去の研究と同様に、本研究の結果でも、OSAS の頻度は 6~10 歳 (1 年生-5 年生) にピークを認め、その後減少に転じている。また、小児の OSAS の罹患率に性差はないとする報告もあるが [45]、多くの

研究では男児で頻度が高いと報告されており[22, 46]、本研究でも、男児で頻度が高かった。

一方で、PSG やパルスオキシメトリーなどの客観的指標を用いて確定診断を受けた OSAS の有病率は 1-5.8% とより低い頻度を示唆している[20-22]。したがって、本研究で同定した p-OSAS 児童の中には、上気道抵抗症候群など、より軽度の呼吸症状しか呈さない者も含まれている可能性が高い。とはいえ、“大きいびき” など保護者が気づきやすい臨床的特徴で OSAS が疑われる児童を同定し、“日中の眠気”の原因として精査と治療をする機会を提供することは臨床的に重要である。

成人の OSAS の場合、睡眠は頻回に中途覚醒によって分断され、深いノンレム睡眠とレム睡眠が減少し日中の眠気が起きると解釈されているが、一方、小児の OSAS では成人の OSAS と違い、睡眠中に脳波覚醒を伴う覚醒反応が起こりにくい病態のため、中途覚醒が少なく、睡眠構築が保たれるとの報告が多い[47, 48]。成人の OSAS では過度の眠気が主な訴えであるが、小児の OSAS では過度の眠気の頻度



は成人ほど高くないと言われ、不注意、多動、攻撃性などが注目されてきた [32, 49, 50]。例えば、508 名の一般学童を対象にした調査では、過度な日中の眠気は肥満、喘息、不安/抑うつ、入眠困難と関連していたが、OSAS との関連がみられなかった[50]。一方で、中等度から重度の OSAS が、学童の過度な日中の眠気と関連することを示唆する複数の調査研究がある [32, 51]。例えば、108 名の OSAS 児童（平均年齢 7 歳）を対象とした研究では、患児全体では対照健常児との間に眠気の差は無かったが、無呼吸低呼吸指数が 10 回/1 時間の重症群では日中の眠気が生じていた[32]。これらの研究は、PSG を用いて OSAS が確定診断された児童を対象にした研究であるというアドバンテージはあるが、学童期の眠気に OSAS の存在が関連していることを示すものと、これを否定するものがある。その他の先行研究も含めて、既存の調査研究では対象児童の数が限られており、学童期の児童で認められる日中の眠気に OSAS が一般的に寄与しているか結論を得るに至っていない。

今回、我々が得た知見は、質問紙による確定診断であるという限界はあるが、2万5千人を超える大規模な学童の睡眠データから、学童期の p-OSAS は眠気に対する独立したリスク要因であることを改めて強く示唆している。

従来報告では、小児の眠気には睡眠不足が強く関連していた。近年、米国の成人の睡眠時間が増加していると報告されており、これは“睡眠不足との戦いにおける成功の最初の兆候”とみえる。しかし、米国の青少年においては、新たな媒体を利用する時間が増えているため、睡眠時間は減少している。近年、小児や青少年の睡眠時間が短くなっていることは、依然として大きな問題である。実際、本研究でも、総睡眠時間が短いことと日中の眠気は関連していた。とりわけ、“重度の日中の眠気”は睡眠時間が強く関連しており、7時間未満の睡眠時間との間に極めて強い関連が認められた。しかし、睡眠時間を調整してもなお、p-OSAS の存在は日中の眠気と有意な関連が残り、とりわけ“重度の日中の眠気”との間で顕著であった。

さらに、p-OSAS の有無と総睡眠時間との組み合わせにおいては、総睡眠時間が 8 時間未満、または p-OSAS がある場合には、“軽度および重度の日中の眠気”との関連を認めていた。特に、“重度の日中の眠気”は“p-OSAS があり、かつ総睡眠時間が 8 時間未満”との間に極めて強い関連が認められた。

OSAS が小児の認知機能に及ぼす影響は臨床的に看過できない問題である。小児の OSAS の拡散テンソル画像では、神経発生や認知に必須の海馬の一部である歯状回において平均拡散能は低く、その平均拡散能の低さは言語学習スコアの低さと関係していたとの報告がある[52]。さらに、小児 OSAS では攻撃性や衝動性、多動などの行動制御の障害や特に注意や遂行機能、運動機能、学習や記憶などの認知機能の障害との関連が報告されている[30, 53, 54]。また、小児の OSA において OSAS の重症度を示す AHI が認知機能と関連しているとの報告や [55]、OSAS 児童の学業成績がアデノイド扁桃摘除術後に伸びたと報告があり [56]、“日中の眠気”の増大が OSAS 罹患児の精神運動機能低下の病態の一端を担っている可能性がある。学童期の OSAS の

早期発見と治療的介入のために、家族や教師が小児の“大きないびき”や“日中の眠気”など OSAS 関連症状の存在に注意を払うことが重要である。

本研究では、OSAS の 3 症状の中で“大きないびき”“息止まり”が独立した関連要因として抽出された。“息つまりと荒い息”は 3 症状を同時に独立変数として投入すると調整後に関連が消失した。これは“息つまりと荒い息”が OSAS 症状として特異性が低いか、他の 2 症状と関連しているためと推測される。3 症状の中では特に“大きないびき”は保護者が観察しやすい OSAS の徴候として重要である。小児の OSAS に関するレビューによれば、本研究の対象年齢とほぼ同じ 6-13 歳では、いびきが週に 1 回程度みられる者が 17%、しばしばみられる者が 7.0-10.9%、常にみられる者が 2%程度とされている[22]。本研究で対象となった 6-15 歳の児童では、“大きないびき”が週に 2 回以上見られた者が 8.7%でありほぼ同じ頻度であった。また、“いびき”の頻度は年齢があがるにつれて低下するとされており、本研究の対象者でも同様の傾向が見られた[57]。

2012 年の American Academy of Pediatrics が発表した clinical practice guideline、Diagnosis and management of Childhood Obstructive Sleep Apnea Syndrome[58]では、全ての小児と思春期例で、いびきの有無をスクリーニングすべきであるとしている。これは、OSAS の診断において、いびきを最重要視していることに他ならない。無呼吸や低呼吸を伴わないいびき（原発性いびき primary snoring : PS）は、睡眠からの覚醒反応や血中酸素飽和度低下を惹起せず、BMI との関連も認めないことから[59]、これまで無害なものとなされてきた。しかし、PS の小児でも、神経認知障害を引き起こす可能性が指摘されていることから[60]、いびきもまた見過ごすことのできない重要な症状と考えられるようになってきている。

### 5.3 研究の限界

本研究は、保護者を対象とした質問紙を用いており、PSG やパルスオキシメトリーなどの客観的指標を用いて OSAS の確定診断をしているわけではないため、診断の精度には限界がある。さらに、“大きい

びき”、“息つまりと荒い息”、“息止まり”といった呼吸症状の存在をもとに、OSAS を定義づけているため、同定した p-OSAS 児童の中には、上気道抵抗症候 (upper airway resistance syndrome) など、より軽度の呼吸症状しか呈さない者も含まれている可能性もある。加えて、本研究は保護者による質問紙をベースとした調査であることから、特に中学生では、保護者が児童の呼吸症状や眠気について、十分に把握できておらず、そのため実際よりも罹患率や有症率が低く見積もられている可能性がある。

#### 5.4 今後の研究方向

本研究で使用した小児の OSAS の定義を用いて、p-OSAS を同定した児童を対象に PSG を行い、診断の確定度を検証する。その上で、一般臨床でも患児のスクリーニングに利用でき、信頼性が高く、保護者や養育者が確認しやすい症状や頻度を用いた、小児の p-OSAS の定義を作成する。

## 6 結論

日本の小中学生を対象にして、学童期児童の眠気の原因としての OSAS および睡眠時間に関する大規模な実態調査を実施した。解析の結果、OSAS の存在は学童期児童の眠気の発現に関連する独立した要因であることが示唆された。p-OSAS 関連症状の中でも、“大きないびき”と“息止まり”の存在は強い眠気を呈している児童の有用な臨床マーカーとして重視されるべきである。就学前や小学生を対象に、この研究で使用した質問票、または睡眠不足や OSAS を抽出する質問票を利用することによって、“重度の日中の眠気”のある児童を効果的にスクリーニングできる可能性がある。

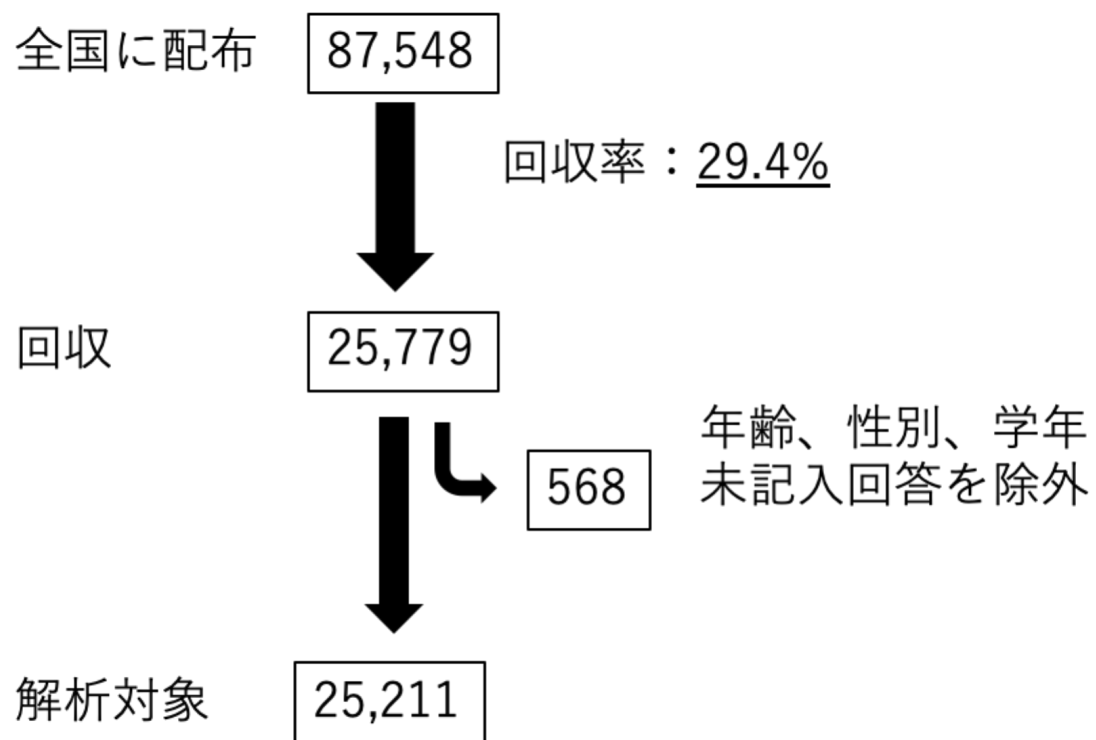


図 1:配布と回収



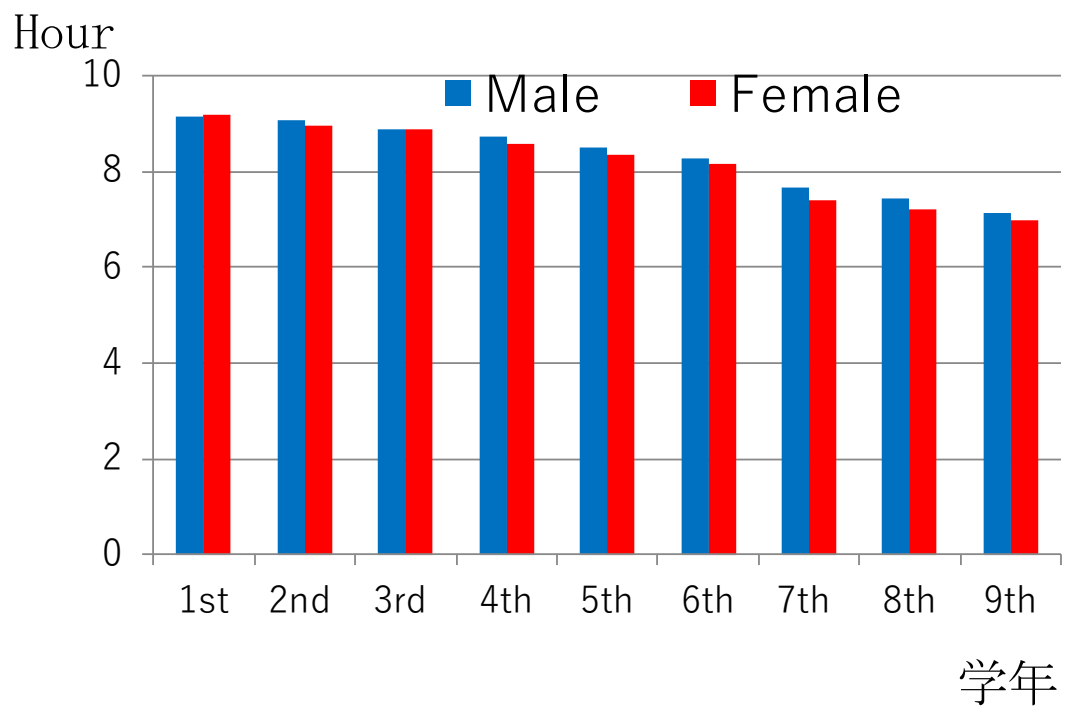


図 2: 平均総睡眠時間

# 表 1: ICSD-3 による 成人の閉塞性 睡眠時無呼吸の診断基準

(A かつ B) または C の場合、基準を満たす

A. 以下に示す状態が 1 つ以上存在する。

1. 患者が、眠気や爽快感のない睡眠、疲労感、または不眠症状を訴える、
2. 患者が呼吸停止、喘ぎまたは呼吸困難感で覚醒する
3. ベッドパートナーや他の人が、患者の睡眠中に習慣性のいびき、呼吸中断、またはその両方を確認する
4. 患者が高血圧、気分障害、認知機能障害、冠動脈疾患、脳血管障害、うつ血性心不全、心房細動、もしくは 2 型糖尿病と診断されている。

B. ポリソムノグラフィー (PSG) もしくは検査室外で行われる睡眠検査 (OCST) により以下の所見を示す。

PSG においては睡眠 1 時間あたり、OCST においては検査 1 時間あたりで、5 回以上の主に閉塞性の呼吸イベント（無呼吸、低呼吸、もしくは呼吸努力関連覚醒反応 (RERA)）を認める。

もしくは、

C. PSG もしくは OCST により以下の所見を示す。

PSG においては睡眠 1 時間あたり、OCST においては検査 1 時間あたりで、15 回以上の主に閉塞性の呼吸イベント（無呼吸、低呼吸、もしくは RERA）を認める。

## 表 2: ICSD-3 による 小児の閉塞性睡眠時無呼吸の 診断基準

基準 A と B をどちらも満たす

A. 以下の最低 1 つ

1. いびき
2. 努力性、奇異あるいは閉塞性呼吸が小児の睡眠中に認められる
3. 眠気、多動、行動の問題、あるいは学習の問題がある

B. PSG にて下記の 1 つ以上

睡眠 1 時間あたり 1 以上の閉塞性、混合性無呼吸あるいは低呼吸（もしくは C 単独を満たす）

C. 小児低換気の定義を満たし、かつ下記条件（閉塞性低呼吸）の何れか 1 つを満たす。

- a. イベント中のいびき
- b. 吸気時に鼻圧あるいは気道陽圧呼吸（positive airway pressure:PAP）機器からの気流信号の平坦化が基準呼吸に比較して増加
- c. イベント前には認められない胸腹部奇異運動がイベント中に認められる

# 表 3: ICSD-3 による 小児の閉塞性睡眠時無呼吸の 診断基準（補足）

## 無呼吸

以下の両方の基準を満たす場合、呼吸イベントは無呼吸と判定する。

- a) 口鼻温度センサー、PAP 機器の気流（タイトレーション検査にて）、あるいは代替無呼吸センサーにおいて、最大信号の振れがイベント前のベースラインから 90%以上低下している。
- b) センサー信号が 90%以上低下して持続時間が 2 呼吸分以上である。

## 低呼吸（推奨）（他に代替ルールがある）

以下のすべての基準を満たした場合、呼吸イベントは低呼吸と判定する。

- a) 鼻圧、PAP 機器気流（タイトレーション検査にて）、あるいは代替低呼吸センサーで、最大信号の振れがイベント前のベースラインから 30%以上低下。
- b) 信号振幅の 30%以上の減少が 2 呼吸分以上。
- c) 酸素飽和度がイベント前のベースラインから 3%以上低下あるいは覚醒反応を伴う。

## 呼吸努力関連覚醒（respiratory effort related arousals : RERA）

呼吸努力の増加あるいは鼻圧、PAP 機器の気流（タイトレーション検査にて）波形の吸気部分の平坦化（小児ではいびき、呼気終末 PCO の上昇も含む）によって特徴づけられる 2 呼吸分以上持続する一連の呼吸が、無呼吸あるいは低呼吸の基準を満たさず、睡眠から覚醒反応を生じた場合。

## 小児における低換気

動脈血 PCO<sub>2</sub>（あるいは代替）の値が、総睡眠時間の 25%超において 50mmHg より高い。

## 表 4:睡眠習慣調査票（小学生用）

### 睡眠習慣調査票（小学生用）

あなたのお子様の**最近1ヶ月間**の睡眠の様子について思い出していただき（必要に応じてお子様にも質問してください）、以下の各質問にお答えください。

何か特別な理由で（例：お子様が風邪にかかり体調が悪かったなど）、普段と様子が違っていた日ではなく、**普段の生活**を送ることのできた日の睡眠の様子についてお答えください。

1. お子様が寝床に入る平均的な時刻を教えてください。

午後（ ）時（ ）分

2. 寝床に入る時刻が、一番早い日と遅い日で1時30分以上違いましたか。  
当てはまる方に☒チェックしてください。

☐はい    ☐いいえ

☒はいの場合→最大で（ ）時間（ ）分違った

3. 寝床に入ってから、お子様が寝付くまでに（眠るまでに）、平均してどれだけ時間がかかりますか。

（ ）時間（ ）分

- ・ 1時間未満の場合には、”（ ）時間 “のところに” 0 “と記入してください
- ・ 例：午後8時30分ごろに寝床に入り午後9時頃に寝つく場合、0時間30分

4. お子様は、一晩に平均して何回、目を覚ましますか。

合計（ ）回

- ・ いったん寝ついた後から、朝しっかり起きるまでの途中の目覚め回数です。

5. 4の質問でお答えいただいた夜間の目覚めの合計時間はどのくらいですか。

合計（ ）時間（ ）分

- ・目を覚まさない場合には、「0時間0分」と記入してください。

6. お子様が、朝に目覚める平均時刻を教えてください。

午前（ ）時（ ）分

7. お子様は、一日に平均して何回、お昼寝をしますか？

合計（ ）回

8. 7の質問でお答えいただいたお昼寝の合計時間はどのくらいですか。

合計（ ）時間（ ）分

- ・お昼寝をしない場合には、「0時間0分」と記入してください。

## 表 4 の続き

### (以下、一部抜粋)

10. お子様の睡眠中の行動について当てはまるものがあれば、☒してください。

	1. ほとんど いつも (5～7 日/週)	2. ときどき (2～4 日/週)	2. まれ (1 日/週かそ れ以下)
大きないびきをかく			
眠っている間に子供の息が止 まっているように見える			
眠っている間に子供の息が詰 まりかけたり、息が荒くなる			

12. お子様の昼間の眠気について当てはまるものがあれば、☒してください。

	1. ほとんど いつも (5 ～7 日/週)	2. ときどき (2～4 日/週)	3. まれ (1 日/週かそ れ以下)
とても眠そうにしている			

表 5:対象者の属性

Grade		Male	Female	Total
Elementary school	1	1846	1670	3516
	2	1719	1551	3270
	3	1567	1589	3156
	4	1524	1539	3063
	5	1609	1434	3043
	6	1359	1360	2719
Junior high school	7	1206	1223	2429
	8	1129	1169	2298
	9	879	838	1717
Total		12838	12373	25211



# 表 6: 学童の OSAS に関連した症状と 日中の眠気の有症率

		School grade level									TOTAL
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	
Loud snoring % (M/F)	Sometimes	8.6	7.8	8.1	7.0	7.6	7.0	6.3	6.0	4.3	7.2
		9.4/7.7	9.1/6.3	9.6/6.5	7.8/6.2	8.3/6.9	7.7/6.3	7.5/5.0	6.6/5.5	5.2/3.2	8.2/6.2
	Frequently	1.7	1.6	1.6	1.5	1.6	1.7	1.6	1.2	0.7	1.5
		2.1/1.3	1.5/1.7	1.5/1.6	2/0.9	2.2/0.9	2.3/1.0	2.2/1.0	1.4/1.0	0.8/0.6	1.8/1.2
	Total	10.3	9.4	9.6	8.5	9.2	8.6	7.8	7.3	5.0	8.7
Snorting and gasping % (M/F)	Sometimes	1.5	1.4	1.0	0.6	0.9	0.5	0.6	0.5	0.2	0.9
		2/1.0	1.5/1.2	1.5/0.6	0.9/0.4	1.2/0.6	0.8/0.2	0.7/0.4	0.6/0.3	0.3/0.1	1.2/0.6
	Frequently	0.3	0.1	0.2	0.2	0.2	0.3	0.2	0.1	0.1	0.2
		0.3/0.2	0.2/0.1	0.3/0.1	0.4/0.0	0.2/0.1	0.5/0.1	0.1/0.2	0/0.2	0.1/0.0	0.3/0.1
	Total	1.8	1.5	1.3	0.8	1.1	0.8	0.7	0.6	0.3	1.1
Breathing pauses % (M/F)	Sometimes	1.6	2.0	0.9	1.0	1.2	0.7	0.8	0.5	0.6	1.1
		2.3/0.9	2.3/1.7	1.3/0.5	1.5/0.6	1.6/0.8	0.8/0.6	0.8/0.7	0.7/0.3	0.7/0.5	1.5/0.8
	Frequently	0.2	0.1	0.3	0.2	0.3	0.2	0.2	0.1	0.2	0.2
		0.2/0.2	0.2/0.1	0.3/0.3	0.3/0.1	0.4/0.1	0.4/0.0	0.2/0.2	0/0.3	0.3/0.1	0.3/0.2
	Total	1.8	2.1	1.2	1.3	1.5	0.9	0.9	0.7	0.8	1.3
p-OSAS % (M/F)	Mild	9.6	9.2	8.8	7.4	8.2	7.4	6.8	6.3	4.4	7.9
		10.8/8.3	10.6/7.6	10.6/7.0	8.3/6.6	9.1/7.3	8.2/6.5	8.3/5.4	6.9/5.7	5.3/3.3	9.0/6.7
	Severe	1.9	1.7	1.7	1.6	1.8	1.8	1.7	1.3	0.8	1.6
		2.4/1.4	1.6/1.7	1.6/1.9	2.2/1.0	2.4/1.1	2.6/1.0	2.2/1.2	1.4/1.1	0.9/0.7	2.0/1.3
	Total	11.5	10.9	10.5	9.0	10.0	9.2	8.6	7.6	5.2	9.5
Daytime sleepiness % (M/F)	Mild	4.2	3.4	4.0	4.7	5.0	5.7	10.1	10.8	11.8	6.1
		3.4/5.0	3.6/3.2	4.0/4.1	4.0/5.4	4.2/5.9	5.3/6.1	9.0/11.3	9.8/11.8	10.8/12.8	5.5/6.7
	Severe	0.4	0.2	0.4	0.3	0.7	0.8	1.7	2.3	2.6	0.9
		0.4/0.4	0.2/0.2	0.4/0.4	0.3/0.3	0.6/0.8	1.3/0.3	1.0/2.5	2.3/2.3	2.5/2.6	0.9/0.9
	Total	4.6	3.6	4.4	5.0	5.7	6.5	11.9	13.1	14.3	7.0
Total sleep time hours (SD)	Total	9.16 (0.9)	9.00 (0.9)	8.89 (0.8)	8.65 (0.9)	8.43 (1.0)	8.20 (0.9)	7.54 (0.9)	7.32 (1.0)	7.05 (1.1)	8.39 (1.1)
	M/F	9.15 (0.9)/ 9.17 (0.8)	9.06 (0.8)/ 8.94 (1.0)	8.89 (0.9)/ 8.89 (0.8)	8.71 (0.9)/ 8.59 (0.9)	8.51 (0.9)/ 8.35 (1.0)	8.27 (1.0)/ 8.14 (0.8)	7.67 (0.9)/ 7.41 (0.9)	7.43 (0.9)/ 7.2 (1.0)	7.13 (1.1)/ 6.96 (1.0)	8.46 (1.1)/ 8.32 (1.2)
Sometimes: 2 to 4 days per week, Frequently: ≥ 5 days per week p-OSAS: possible obstructive sleep apnea syndrome Total sleep time is expressed as mean (SD)											

表 7: 学童の日中の眠気と  
関連した要因  
(ロジスティック回帰分析)

			Mild sleepiness			Severe sleepiness	
			Odds ratio	(95% CI)		Odds ratio	(95% CI)
Sex	Male		—	—		—	—
	Female		1.23 <sup>#</sup>	(1.10-1.37)		1.04	(0.79-1.37)
Grade level	Elementary school	1	—	—		—	—
		2	0.77	(0.60-1.00)		0.55	(0.22-1.36)
		3	0.89	(0.69-1.15)		1.08	(0.50-2.33)
		4	1.01	(0.79-1.30)		0.77	(0.33-1.77)
		5	0.98	(0.77-1.26)		1.54	(0.75-3.13)
		6	1.04	(0.81-1.34)		1.38	(0.66-2.89)
	Junior high school	7	1.44 <sup>*</sup>	(1.12-1.86)		2.07 <sup>\$</sup>	(1.02-4.21)
		8	1.48 <sup>*</sup>	(1.14-1.91)		2.21 <sup>\$</sup>	(1.09-4.49)
		9	1.47 <sup>*</sup>	(1.12-1.92)		2.19 <sup>\$</sup>	(1.06-4.52)
p-OSAS	Absent		—	—		—	—
	Mild		2.32 <sup>#</sup>	(1.98-2.72)		2.43 <sup>#</sup>	(1.62-3.65)
	Severe		2.25 <sup>#</sup>	(1.62-3.13)		9.14 <sup>#</sup>	(5.65-14.77)
Total sleep time(h)	< 6		2.23 <sup>#</sup>	(1.69-2.94)		11.45 <sup>#</sup>	(6.92-18.96)
	6-7		2.54 <sup>#</sup>	(2.07-3.10)		5.08 <sup>#</sup>	(3.11-8.32)
	7-8		1.44 <sup>#</sup>	(1.23-1.69)		2.13 <sup>#</sup>	(1.37-3.32)
	8-9		—	—		—	—
	9-10		0.61 <sup>#</sup>	(0.52-0.73)		0.83	(0.48-1.44)
	≥ 10		0.84	(0.56-1.25)		1.67	(0.57-4.86)

Statistically significant (<sup>\$</sup> p < 0.05, <sup>\*</sup> p < 0.01, <sup>#</sup> p < 0.001)

表 8: 学童の日中の眠気と  
関連した要因  
(p-OSAS・総睡眠時間の項目を含む)  
(ロジスティック回帰分析)

			Mild sleepiness		Severe sleepiness	
			Odds ratio	(95% CI)	Odds ratio	(95% CI)
Sex	Male		—	—	—	—
	Female		1.24 <sup>#</sup>	(1.12-1.39)	1.07	(0.81-1.41)
Grade level	Elementary school	1	—	—	—	—
		2	0.77 <sup>\$</sup>	(0.59-0.99)	0.53	(0.21-1.31)
		3	0.88	(0.68-1.13)	0.96	(0.45-2.07)
		4	0.99	(0.78-1.27)	0.71	(0.31-1.63)
		5	0.95	(0.74-1.22)	1.32	(0.65-2.69)
		6	1.01	(0.78-1.29)	1.14	(0.54-2.39)
	Junior high school	7	1.45 <sup>\$</sup>	(1.13-1.87)	1.78	(0.87-3.63)
		8	1.53 <sup>\$</sup>	(1.19-1.97)	2.01	(0.99-4.09)
		9	1.60 <sup>\$</sup>	(1.23-2.10)	2.29 <sup>\$</sup>	(1.11-4.73)
p-OSAS・TST	p-OSAS(-)・TST(8-9)		—	—	—	—
	p-OSAS(-)・TST(<8)		1.73 <sup>#</sup>	(1.48-2.02)	4.2 <sup>#</sup>	(2.59-6.82)
	p-OSAS(-)・TST(>9)		0.61 <sup>#</sup>	(0.51-0.74)	1.09	(0.584-2.04)
	p-OSAS(+)・TST(8-9)		2.46 <sup>#</sup>	(1.94-3.11)	6.25 <sup>#</sup>	(3.31-11.78)
	p-OSAS(+)・TST(<8)		3.45 <sup>#</sup>	(2.68-4.43)	12.73 <sup>#</sup>	(7.18-22.56)
	p-OSAS(+)・TST(>9)		1.72 <sup>#</sup>	(1.28-2.32)	3.12 <sup>\$</sup>	(1.25-7.82)

Statistically significant (<sup>\$</sup> p < 0.05, <sup>\*</sup> p < 0.01, <sup>#</sup> p < 0.001)

表 9: 学童の日中の眠気と  
関連した OSAS 関連症状  
(ロジスティック回帰分析)

			Mild sleepiness		Severe sleepiness	
			Odds ratio	(95% CI)	Odds ratio	(95% CI)
Sex	Male		—	—	—	—
	Female		1.23 <sup>#</sup>	(1.11-1.37)	1.03	(0.78-1.36)
Grade level	Elementary school	1	—	—	—	—
		2	0.78	(0.60-1.01)	0.56	(0.22-1.40)
		3	0.9	(0.70-1.15)	1.11	(0.51-2.39)
		4	1.01	(0.79-1.29)	0.75	(0.32-1.74)
		5	0.98	(0.76-1.25)	1.54	(0.75-3.15)
		6	1.05	(0.81-1.35)	1.45	(0.69-3.05)
	Junior high school	7	1.45 <sup>*</sup>	(1.13-1.87)	2.18 <sup>\$</sup>	(1.07-4.45)
		8	1.48 <sup>*</sup>	(1.15-1.91)	2.27 <sup>\$</sup>	(1.12-4.62)
		9	1.46 <sup>#</sup>	(1.11-1.92)	2.22 <sup>\$</sup>	(1.07-4.59)
Snoring	Absent		—	—	—	—
	Present		2.07 <sup>#</sup>	(1.77-2.43)	2.48 <sup>#</sup>	(1.70-3.62)
Snorts and gasps	Absent		—	—	—	—
	Present		1.35	(0.85-2.16)	2.06	(0.87-4.87)
breathing pauses	Absent		—	—	—	—
	Present		1.59 <sup>\$</sup>	(1.05-2.40)	3.19 <sup>*</sup>	(1.48-6.91)
Total sleep time	< 6		2.22 <sup>#</sup>	(1.68-2.92)	11.49 <sup>#</sup>	(6.95-18.97)
	7-8		2.54 <sup>#</sup>	(2.07-3.10)	5.05 <sup>#</sup>	(3.09-8.28)
	7-8		1.43 <sup>#</sup>	(1.23-1.68)	2.11 <sup>#</sup>	(1.36-3.29)
	8-9		—	—	—	—
	9-10		0.61 <sup>*</sup>	(0.51-0.72)	0.81	(0.47-1.41)
	≥ 10		0.83	(0.56-1.24)	1.65	(0.57-4.82)

Statistically significant (<sup>\$</sup> p < 0.05, <sup>\*</sup> p < 0.01, <sup>#</sup> p < 0.001)

表 10: 学童の日中の眠気といびき  
(ロジスティック回帰分析)

			Mild sleepiness				Severe sleepiness		
			Odds ratio	(95% CI)	P value		Odds ratio	(95% CI)	P value
Gender	male		—	—	—		—	—	—
	female		1.22 *	(1.11-1.36 )	< 0.001		1.01	(0.76-1.32 )	ns
Grade	Elementary school	1	—	—	—		—	—	—
		2	0.77	(0.60-1.00)	ns		0.55	(0.22-1.37)	ns
		3	0.89	(0.69-1.14)	ns		1.06	(0.49-2.29)	ns
		4	1.00	(0.79-1.28)	ns		0.77	(0.33-1.76)	ns
		5	0.97	(0.76-1.25)	ns		1.52	(0.74-3.09)	ns
		6	1.03	(0.80-1.33)	ns		1.38	(0.66-2.89)	ns
	Junior high school	7	1.43 *	(1.11-1.84)	< 0.01		2.06 *	(1.01-4.19)	< 0.05
		8	1.46 *	(1.13-1.89)	< 0.01		2.12 *	(1.05-4.31)	< 0.05
		9	1.44 *	(1.10-1.89)	< 0.01		2.09 *	(1.01-4.43)	< 0.05
Snoring	none		—	—	—		—	—	—
	exist		2.21 *	(1.90-2.58)	< 0.001		3.15 *	(2.23-4.43)	< 0.001
Snorts and Gasps	none		—	—	—		—	—	—
	exist		—	—	—		—	—	—
Stop breathing	none		—	—	—		—	—	—
	exist		—	—	—		—	—	—
Total sleep time (hours)	<6hr		2.22 *	(1.68-2.93)	< 0.001		11.55 *	(7.00-19.06)	< 0.001
	6-7hr		2.54 *	(2.08-3.11)	< 0.001		5.11 *	(3.12-8.36)	< 0.001
	7-8hr		1.44 *	(1.23-1.68)	< 0.001		2.13 *	(1.37-3.31)	0.001
	8-9hr		—	—	—		—	—	—
	9-10hr		0.61 *	(0.52-0.72)	< 0.001		0.81	(0.47-1.42)	ns
	≥10hr		0.84	(0.56-1.25)	ns		1.70	(0.59-4.95)	ns

Statistically significant (\$ p < 0.05, \* p < 0.01, # p < 0.001)

表 11:学童の日中の眠気と  
息つまりと荒い息  
(ロジスティック回帰分析)

			Mild sleepiness			Severe sleepiness		
			Odds ratio	(95% CI)	P value	Odds ratio	(95% CI)	P value
Gender	male		—	—	—	—	—	—
	female		1.22 *	(1.11-1.36 )	< 0.001	1.01	(0.76-1.32)	ns
Grade	Elementary school	1	—	—	—	—	—	—
		2	0.77	(0.60-1.00)	ns	0.55	(0.22-1.37)	ns
		3	0.89	(0.69-1.14)	ns	1.06	(0.49-2.29)	ns
		4	1.00	(0.79-1.28)	ns	0.77	(0.33-1.76)	ns
		5	0.97	(0.76-1.25)	ns	1.52	(0.74-3.09)	ns
		6	1.03	(0.80-1.33)	ns	1.38	(0.66-2.89)	ns
	Junior high school	7	1.43 *	(1.11-1.84)	< 0.01	2.06 *	(1.01-4.19)	< 0.05
		8	1.46 *	(1.13-1.89)	< 0.01	2.12 *	(1.05-4.31)	< 0.05
		9	1.44 *	(1.10-1.89)	< 0.01	2.09 *	(1.01-4.43)	< 0.05
Snoring	none		—	—	—	—	—	—
	exist		—	—	—	—	—	—
Snorts and Gasps	none		—	—	—	—	—	—
	exist		2.69 *	(1.82-3.96)	< 0.001	7.39 *	(3.87-14.13)	< 0.001
Stop breathing	none		—	—	—	—	—	—
	exist		—	—	—	—	—	—
Total sleep time (hours)	<6hr		2.22 *	(1.68-2.93)	< 0.001	11.55 *	(7.00-19.06)	< 0.001
	6-7hr		2.54 *	(2.08-3.11)	< 0.001	5.11 *	(3.12-8.36)	< 0.001
	7-8hr		1.44 *	(1.23-1.68)	< 0.001	2.13 *	(1.37-3.31)	0.001
	8-9hr		—	—	—	—	—	—
	9-10hr		0.61 *	(0.52-0.72)	< 0.001	0.81	(0.47-1.42)	ns
	≥10hr		0.84	(0.56-1.25)	ns	1.70	(0.59-4.95)	ns

Statistically significant (§ p < 0.05, \* p < 0.01, # p < 0.001)

表 12:  
学童の日中の眠気と息止まり  
(ロジスティック回帰分析)

			Mild sleepiness			Severe sleepiness		
			Odds ratio	(95% CI)	P value	Odds ratio	(95% CI)	P value
Gender	male		—	—	—	—	—	—
	female		1.22 *	(1.11-1.36 )	< 0.001	1.01	(0.76-1.32 )	ns
Grade	Elementary school	1	—	—	—	—	—	—
		2	0.77	(0.60-1.00)	ns	0.55	(0.22-1.37)	ns
		3	0.89	(0.69-1.14)	ns	1.06	(0.49-2.29)	ns
		4	1.00	(0.79-1.28)	ns	0.77	(0.33-1.76)	ns
		5	0.97	(0.76-1.25)	ns	1.52	(0.74-3.09)	ns
		6	1.03	(0.80-1.33)	ns	1.38	(0.66-2.89)	ns
	Junior high school	7	1.43 *	(1.11-1.84)	< 0.01	2.06 *	(1.01-4.19)	< 0.05
		8	1.46 *	(1.13-1.89)	< 0.01	2.12 *	(1.05-4.31)	< 0.05
		9	1.44 *	(1.10-1.89)	< 0.01	2.09 *	(1.01-4.43)	< 0.05
Snoring	none		—	—	—	—	—	—
	exist		—	—	—	—	—	—
Snorts and Gasps	none		—	—	—	—	—	—
	exist		—	—	—	—	—	—
Stop breathing	none		—	—	—	—	—	—
	exist		2.66 *	(1.88-3.76)	< 0.001	7.53 *	(4.22-13.43)	< 0.001
Total sleep time (hours)	<6hr		2.22 *	(1.68-2.93)	< 0.001	11.55 *	(7.00-19.06)	< 0.001
	6-7hr		2.54 *	(2.08-3.11)	< 0.001	5.11 *	(3.12-8.36)	< 0.001
	7-8hr		1.44 *	(1.23-1.68)	< 0.001	2.13 *	(1.37-3.31)	0.001
	8-9hr		—	—	—	—	—	—
	9-10hr		0.61 *	(0.52-0.72)	< 0.001	0.81	(0.47-1.42)	ns
	≥10hr		0.84	(0.56-1.25)	ns	1.70	(0.59-4.95)	ns

Statistically significant (\$ p < 0.05, \* p < 0.01, # p < 0.001)

## 引用文献

1. American Academy of Sleep Medicine .ICSD-3 - International classification of sleep disorders, 3rd ed.2014.
2. Ohayon MM. The effects of breathing-related sleep disorders on mood disturbances in the general population. *J Clin Psychiatry*. 2003;64(10):1195-200; quiz, 274-6.
3. Mindell JA, Owens JA, Carskadon MA. Developmental features of sleep. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 1999;8(4):695-725.
4. Li S, Arguelles L, Jiang F, Chen W, Jin X, Yan C, et al. Sleep, School Performance, and a School-Based Intervention among School-Aged Children: A Sleep Series Study in China. *PLoS One*. 2013;8(7):e67928.
5. Ohida T, Osaki Y, Doi Y, Tanihata T, Minowa M, Suzuki K, et al. An epidemiologic study of self-reported sleep problems among Japanese adolescents. *Sleep*. 2004;27(5):978-85.
6. Kaneita Y, Ohida T, Uchiyama M, Takemura S, Kawahara K, Yokoyama E, et al. Excessive daytime sleepiness among the Japanese general population. *J Epidemiol*. 2005;15(1):1-8.
7. Hara C, Lopes Rocha F, Lima-Costa MF. Prevalence of excessive daytime sleepiness and associated factors in a Brazilian community: the Bambui study. *Sleep Med*. 2004;5(1):31-6.
8. Hublin C, Kaprio J, Partinen M, Heikkila K, Koskenvuo M. Daytime sleepiness in an adult, Finnish population. *J Intern Med*. 1996;239(5):417-23.
9. Iglowstein I, Jenni OG, Molinari L, Largo RH. Sleep duration from infancy to adolescence: reference values and generational trends. *Pediatrics*. 2003;111(2):302-7.
10. Thorleifsdottir B, Bjornsson JK, Benediktsdottir B, Gislason T, Kristbjarnarson H. Sleep and sleep habits from childhood to young adulthood over a 10-year period. *J Psychosom Res*. 2002;53(1):529-37.



11. Dollman J, Ridley K, Olds T, Lowe E. Trends in the duration of school-day sleep among 10- to 15-year-old South Australians between 1985 and 2004. *Acta Paediatr.* 2007;96(7):1011-4.
12. Matricciani L, Olds T, Williams M. A review of evidence for the claim that children are sleeping less than in the past. *Sleep.* 34(5):651-9.
13. Webb WB. Twenty-four-hour sleep. In: Kales A, editor. *Sleep: Physiology and pathology.* Philadelphia: Lippincott; 1969:53-65.
14. Kohyama J. Sleep duration. *Shounika.* 2005;46(1 Suppl):88e9.
15. Matricciani L, Olds T, Petkov J. In search of lost sleep: secular trends in the sleep time of school-aged children and adolescents. *Sleep Med Rev.* 16(3):203-11.
16. Shinkoda H, Matsumoto K, Park YM, Nagashima H. Sleep-wake habits of schoolchildren according to grade. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2000;54(3):287-9.
17. Mindell JA, Owens JA. Sleep problems in pediatric practice: clinical issues for the pediatric nurse practitioner. *J Pediatr Health Care.* 2003;17(6):324-31.
18. Gaina A, Sekine M, Hamanishi S, Chen X, Wang H, Yamagami T, et al. Daytime sleepiness and associated factors in Japanese school children. *J Pediatr.* 2007;151(5):518-22, 22 e1-4.
19. American Academy of Sleep Medicine .ICSD-2 - International classification of sleep disorders, 2nd ed.: Diagnostic and coding manual. Illinois 2005.
20. Li AM, So HK, Au CT, Ho C, Lau J, Ng SK, et al. Epidemiology of obstructive sleep apnoea syndrome in Chinese children: a two-phase community study. *Thorax.* 2010;65(11):991-7.
21. Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, Liao D, Calhoun S, Vela-Bueno A, et al. Sleep disordered breathing in children in a general population sample: prevalence and risk factors. *Sleep.* 2009;32(6):731-6.

22. Lumeng JC, Chervin RD. Epidemiology of pediatric obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc.* 2008;5(2):242-52.
23. Spruyt K, O'Brien LM, Macmillan Coxon AP, Cluydts R, Verleye G, Ferri R. Multidimensional scaling of pediatric sleep breathing problems and bio-behavioral correlates. *Sleep Med.* 2006;7(3):269-80.
24. Archbold KH, Pituch KJ, Panahi P, Chervin RD. Symptoms of sleep disturbances among children at two general pediatric clinics. *J Pediatr.* 2002;140(1):97-102.
25. Brouillette RT, Fernbach SK, Hunt CE. Obstructive sleep apnea in infants and children. *J Pediatr.* 1982;100(1):31-40.
26. Marcus CL, Greene MG, Carroll JL. Blood pressure in children with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157(4 Pt 1):1098-103.
27. Verhulst SL, Schrauwen N, Haentjens D, Suys B, Rooman RP, Van Gaal L, et al. Sleep-disordered breathing in overweight and obese children and adolescents: prevalence, characteristics and the role of fat distribution. *Arch Dis Child.* 2007;92(3):205-8.
28. Tauman R, Ivanenko A, O'Brien LM, Gozal D. Plasma C-reactive protein levels among children with sleep-disordered breathing. *Pediatrics.* 2004;113(6):e564-9.
29. Kheirandish L, Gozal D. Neurocognitive dysfunction in children with sleep disorders. *Dev Sci.* 2006;9(4):388-99.
30. O'Brien LM, Mervis CB, Holbrook CR, Bruner JL, Smith NH, McNally N, et al. Neurobehavioral correlates of sleep-disordered breathing in children. *J Sleep Res.* 2004;13(2):165-72.
31. O'Brien LM, Gozal D. Sleep in children with attention deficit/hyperactivity disorder. *Minerva Pediatr.* 2004;56(6):585-601.
32. Melendres MC, Lutz JM, Rubin ED, Marcus CL. Daytime sleepiness and hyperactivity in children with suspected sleep-disordered

- breathing. *Pediatrics*. 2004;114(3):768-75.
33. Carroll JL, McColley SA, Marcus CL, Curtis S, Loughlin GM. Inability of clinical history to distinguish primary snoring from obstructive sleep apnea syndrome in children. *Chest*. 1995;108(3):610-8.
  34. Chervin RD, Weatherly RA, Ruzicka DL, Burns JW, Giordani BJ, Dillon JE, et al. Subjective sleepiness and polysomnographic correlates in children scheduled for adenotonsillectomy vs other surgical care. *Sleep*. 2006;29(4):495-503.
  35. Gozal D, Wang M, Pope DW, Jr. Objective sleepiness measures in pediatric obstructive sleep apnea. *Pediatrics*. 2001;108(3):693-7.
  36. 睡眠障害の診断と分類(ICSD-3)
  37. Fricke-Oerkermann L, Pluck J, Schredl M, Heinz K, Mitschke A, Wiater A, et al. Prevalence and course of sleep problems in childhood. *Sleep*. 2007;30(10):1371-7.
  38. Spruyt K, O'Brien LM, Cluydts R, Verleye GB, Ferri R. Odds, prevalence and predictors of sleep problems in school-age normal children. *J Sleep Res*. 2005;14(2):163-76.
  39. Owens J. Classification and epidemiology of childhood sleep disorders. *Prim Care*. 2008;35(3):533-46, vii.
  40. Alfano CA, Gamble AL. The Role of Sleep in Childhood Psychiatric Disorders. *Child & youth care forum*. 2009;38(6):327-40.
  41. Gregory AM, Caspi A, Eley TC, Moffitt TE, O'Connor TG, Poulton R. Prospective longitudinal associations between persistent sleep problems in childhood and anxiety and depression disorders in adulthood. *J Abnorm Child Psychol*. 2005;33(2):157-63.
  42. Johnson EO, Roth T. An epidemiologic study of sleep-disordered breathing symptoms among adolescents. *Sleep*. 2006;29(9):1135-42.
  43. Chervin RD, Hedger K, Dillon JE, Pituch KJ. Pediatric sleep questionnaire (PSQ): validity and reliability of scales for

- sleep-disordered breathing, snoring, sleepiness, and behavioral problems. *Sleep Med.* 2000;1(1):21-32.
44. Dayyat E, Kheirandish-Gozal L, Gozal D. Childhood Obstructive Sleep Apnea: One or Two Distinct Disease Entities? *Sleep Med Clin.* 2007;2(3):433-44.
  45. Goodwin JL, Babar SI, Kaemingk KL, Rosen GM, Morgan WJ, Sherrill DL, et al. Symptoms related to sleep-disordered breathing in white and Hispanic children: the Tucson Children's Assessment of Sleep Apnea Study. *Chest.* 2003;124(1):196-203.
  46. Valery PC, Masters IB, Chang AB. Snoring and its association with asthma in Indigenous children living in the Torres Strait and Northern Peninsula Area. *J Paediatr Child Health.* 2004;40(8):461-5.
  47. Frank Y, Kravath RE, Pollak CP, Weitzman ED. Obstructive sleep apnea and its therapy: clinical and polysomnographic manifestations. *Pediatrics.* 1983;71(5):737-42.
  48. Mograss MA, Ducharme FM, Brouillette RT. Movement/arousals. Description, classification, and relationship to sleep apnea in children. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;150(6 Pt 1):1690-6.
  49. Gozal D. Objective Sleepiness Measures in Pediatric Obstructive Sleep Apnea. 2001.
  50. Calhoun SL, Vgontzas AN, Fernandez-Mendoza J, Mayes SD, Tsaoussoglou M, Basta M, et al. Prevalence and risk factors of excessive daytime sleepiness in a community sample of young children: the role of obesity, asthma, anxiety/depression, and sleep. *Sleep.* 2011;34(4):503-7.
  51. Alexopoulos EI, Theologi V, Malakasioti G, Maragozidis P, Tsilioni I, Chrousos G, et al. Obstructive sleep apnea, excessive daytime sleepiness, and morning plasma TNF- $\alpha$  levels in Greek children. *Sleep.* 2013;36(11):1633-8.
  52. Cha J, Zea-Hernandez JA, Sin S, Graw-Panzer K, Shifteh K, Isasi

- CR, et al. The Effects of Obstructive Sleep Apnea Syndrome on the Dentate Gyrus and Learning and Memory in Children. *J Neurosci*. 2017;37(16):4280-8.
53. Beebe DW. Neuropsychological effects of pediatric obstructive sleep apnea.pdf. 2004.
  54. O'Brien LM. The neurocognitive effects of sleep disruption in children and adolescents. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 2009;18(4):813-23.
  55. Hunter SJ, Gozal D, Smith DL, Philby MF, Kaylegian J, Kheirandish-Gozal L. Effect of Sleep-disordered Breathing Severity on Cognitive Performance Measures in a Large Community Cohort of Young School-aged Children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;194(6):739-47.
  56. Gozal D. Sleep-disordered breathing and school performance in children. *Pediatrics*. 1998;102(3 Pt 1):616-20.
  57. Kaditis AG, Finder J, Alexopoulos EI, Starantzis K, Tanou K, Gampeta S, et al. Sleep-disordered breathing in 3,680 Greek children. *Pediatr Pulmonol*. 2004;37(6):499-509.
  58. Marcus CL, Brooks LJ, Ward SD, Draper KA, Gozal D, Halbower AC, et al. Diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome. *Pediatrics*. 130(3):e714-e55.
  59. Kuehni CE, Strippoli MP, Chauliac ES, Silverman M. Snoring in preschool children: prevalence, severity and risk factors. *Eur Respir J*. 2008;31(2):326-33.
  60. O'Brien LM, Mervis CB, Holbrook CR, Bruner JL, Klaus CJ, Rutherford J, et al. Neurobehavioral implications of habitual snoring in children. *Pediatrics*. 2004;114(1):44-9.

## 補足

本研究の一次データは、以下で報告されている。

1. Yoko K, Naoko I. Community studies and national surveys in Japan: Early diagnosis of ASD in toddlers and school children. Comprehensive Guide to Autism. 2013;2561-2577
2. Kamio Y, Inada N, Moriwaki A, Kuroda M, Koyama T, Tsujii H, et al. Quantitative autistic traits ascertained in a national survey of 22 529 Japanese schoolchildren. Acta Psychiatr Scand. 2013;128(1):45-53.
3. Moriwaki A, Kamio Y. Normative data and psychometric properties of the strengths and difficulties questionnaire among Japanese school-aged children. Child and adolescent psychiatry and mental health. 2014;8(1):1.

# 謝辞

終わりに臨み、本研究は、厚生労働科学研究費補助金（こころの健康科学研究事業）「1歳からの広汎性発達障害の出現とその発達的变化：地域ベースの横断的および縦断的研究」により実施されました。研究代表者の精神保健研究所 児童・予防精神医学研究部 神尾陽子先生には、心より謝辞を申し上げます。

また、本研究の達成と論文作成において、ご指導とご教授を賜りました筑波大学臨床医学系精神医学 新井哲明教授、国立精神・神経医療研究センター 精神保健研究所 睡眠・覚醒障害研究部 三島和夫部長、東京医科歯科大学 精神医学 朝田隆教授、国立精神・神経医療研究センター 東京学芸大学 学生支援センター 森脇愛子先生、東京工科大学 榎本みのり先生、国立精神・神経医療研究センター 精神保健研究所 北村真吾先生、筑波大学臨床医学系精神医学 太刀川弘和准教授、根本清貴准教授に心から深謝致します。

## 出典

本学位論文では PLOS ONE. 13(10):e0204409, 2018

(doi:10.1371/journal.pone.0204409. eCollection 2018) に掲載された論文の内容を、Public Library of Science 社の規定にしたがって、再利用している。